

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THESE 180 N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

EFIM WEINSTEIN

Né à Odessa (Russie), le 3 Janvier 1868

Travail du Laboratoire de M. le Professeur DANYSZ
à l'Institut Pasteur

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

ROLE DE L'ANAPHYLAXIE

dans la Pathogénie des Maladies Infectieuses

Président : M. BRINDEAU, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1931

IRI



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

LE DOYEN. . . . M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimental.	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	LENOCHANT.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LÉPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux.	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.	GUILLAIN.
	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	DELBET.
	CUNEO.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.	GOSSET.
Clinique urologique.	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILÉAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. . . Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN. . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale
 BROCC. Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ. Pathologie médicale.
 CADENAT. . . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . . Pathologie médicale.
 CHABROL. . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. . . Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. . . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE. Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. Pathologie expérimentale.
 GASTINEL. . . . Bactériologie.
 GATELLIER. . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. Histologie.
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HAZARD. Pharmacologie.
 HOVELACQUE. . . Anatomie.
 HUTINEL. . . . Pathologie médicale.
 HUGUENIN. . . . Anatomie pathologique.
 JOANNON. . . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). . Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF. Pathologie chirurgic.
 LÉVY-VALENSI. . Neuro-psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT. Histologie.
 MONDOR. Pathologie chirurgic.
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . Pathologie chirurgic.
 MOURE. Pathologie chirurgic.
 MÜLON. Histologie.
 N. Physiologie.
 OBERLING. . . . Anatomie pathologi-
 OLIVIER. Anatomie.
 PIÉDELIEVRE. . . Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHET. Physiologie.
 SAUNIÉ. Chimie biologique.
 SÉZARY. Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. . . Obstétrique.
 VELTER. Ophtalmologie.
 VERNE. Histologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . . Obstétrique.
 LEQUEUX. . . . Obstétrique.
 LEROUX. Anatom. patologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER. . . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale	HEITZ-BOYER	} Clinique chirurgicale (suite)
CHIRAY		MATHIEU	
DEBRÈ		MOCQUOT	
DUVOIR		PROUST	
FIESSINGER		SCHWARTZ	
LIGNEL-LAVASTINE		LE LORIER	
BASSET	} Clinique chirurgicale	LÉVY-SOLAL	} Clinique obstétricale
CHEVASSU		METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Éducation physique.
WEILL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TRAVAUX DU MÊME AUTEUR

1. — Le charbon végétal comme moyen de pansement. — Journ. d'Accouchement, 1895.
2. — Morphologie et histoire de l'évolution du Bac. Megaterium, 1890 — Thèse à la Fac. ès-Sciences, Odessa.
3. — La guérison des maladies contagieuses par le lavement du sang. — Journ. d'Accouch., 1895.
4. — Propriété hygrosopique des pansements dans la question du traitement du reste umbélical. — Journ. d'Obstétr. et des mal. des femmes, 1895.
5. — Métritis dissecans. — Ibidem, 1896.
6. — Deux cas d'éclampsie chez la mère et le nouveau-né. — Gaz. Médic., 1896.
7. — Le sérum antistreptococcique dans la septicémie puerpérale. — Com. au Congrès Internat. à Moscou en 1897. — Annal. d'Obstétrique, 1897.
8. — Streptocoque et sérum antistreptococcique. — Etudes expérimentales. — Thèse 1899, St-Pétersbourg.
9. — Sur le streptocoque. — Rapport au Congrès Intern. à Moscou, en 1897. — Arch. de Podwysotzki, 1897.
10. — Les affections buboneuses. — Courrier d'Hygiène Sanitaire et Médical, 1903.
11. — Le rôle du Bac. Danysz dans la destruction des rats. — Ibidem, 1904.
12. — Über die Grundlagen und Anwendung der Wright'schen Opsonintheorie. — Berlin. Klinische Wochenschr., 1906.
13. — Über die Heilung postoperativer Fisteln der Bauchhöhle durch Vaccinentherapie nach dem Wright'schen princip. — Ibidem, 1906.
15. — Sur les arrachements circulaires du col de la matrice « sub partu ». — Journ. d'Obstétr. et des mal. des femmes, 1907.

16. — Importance thérapeutique de l'étude des opsonines. — *Revue thérapeut.*, 1908.
17. — L'Hygiène de la femme. — Cours spécial fait à la Soc. de sages-femmes. — *Journ. d'Accouchem.*, 1907.
18. — Manuel pratique pour les recherches bactériologiques du choléra et de la peste. — Edition K. Rikker, St-Pétresbourg, 1908.
19. — La séro- et vaccinothérapie. — Edition K. Rikker, St-Pétresbourg, 1910.
20. — Vaccinothérapie dans les vulvo-vaginites chez les enfants. *Revue thérapeut.*, 1910.
21. — A propos de l'épidémie de la peste. — Deux cas de la peste dans le port d'Odessa. — *Courr. d'Hygiène Sanitaire et Médical*, 1908.
22. — La maladie sérique. — *Ibidem*, 1908.
23. — Rapport médico-sanitaire sur le mouvement des pèlerins musulmans d'Odessa à Djedde et vice-versa. — *Ibidem*, 1910.
24. — La peste chronique chez les rats. — *Revue thérapeut.*, 1911.
25. — Diagnostic et pronostic de la leucocytose et détermination de l'index opsonique dans certaines affections du bassin chez les femmes. — Roussky Vratsh, 1911.
26. — La vaccinothérapie dans quelques affections gynécologiques. — *Revue thérapeut.*, 1912.
27. — La Peste. — Manuel pratique pour médecins et étudiants. Edition « Obrozovanie », 1911.
28. — Le Choléra. — Manuel pratique pour médecins et étudiants. Même Edition, 1916.
29. — Du rôle de la détermination des opsonines spécifiques pour le diagnostic précoce de la peste. — *Courr. d'Hygiène, Sanitaire et Médicale*, 1911.
30. — Uber den Mechanismus der Immunität bei 606. — *Centralbl. f. Bacteriologie*.
31. — Uber Vaccinentherapie nach dem Wright'schen Princip. bei einigen Erkrankungen der Haut, der Urogenitalien und Gelenken.
32. — Anaphylaxie spontanée comme cause de l'infection. — *Recherches expérimentales*.
33. — Vaccinothérapie locale dans la blennorrhagie de la femme. — Wratchebnoje Obozrenie, 1928.
34. — Abscess colibacillaire du ligament large. — *Ibidem*, 1928.

A MA CHÈRE FEMME

Qui m'inspira l'énergie nécessaire à mon travail.

A MES CHERS FILS

A LA MÉMOIRE
DE MES CHERS PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. BRINDEAU

En remerciement de l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A M. LE PROFESSEUR A. BESREDKA
DE L'INSTITUT PASTEUR

*En signe de ma profonde amitié et en souvenir de nos
années d'école.*

A LA MÉMOIRE
DU PROFESSEUR J. DANYSZ
DE L'INSTITUT PASTEUR

*Qui m'a offert l'hospitalité dans son laboratoire où
ont été exécutées mes expériences.*

Avant-Propos

Trente et une années se sont écoulées depuis que, pour la première fois, j'ai présenté ma thèse à l'Académie de Médecine, à Saint-Pétersbourg. Elle était intitulée : « Streptocoque et sérum antistreptococcique dans le traitement de la fièvre puerpérale ».

Le sort a voulu, qu'à présent ayant exercé pendant 35 ans la médecine, je sois obligé de refaire mes études médicales en France.

J'ai pu ainsi faire connaissance avec l'école médicale française. Aidé par mon âge mûr et par ma longue expérience pratique, j'ai pu me rendre compte de sa grandeur.

C'est pourquoi je me sens obligé d'exprimer ma profonde gratitude à mes maîtres, MM. les professeurs de la Faculté de Paris, qui ont su me faire apprécier et admirer le génie français, si souple et si vif.

Je remercie tout spécialement M. A. Brindeau, professeur de clinique obstétricale à la Faculté, qui a bien voulu présider ma thèse. J'ai rencontré dans la Clinique de

M. Brindeau un accueil particulièrement bienveillant et c'est à lui que je dois, en grande partie, d'avoir pu mener ma tâche à bien.

Introduction

Depuis que la vaccinothérapie et la sérothérapie ont reçu une large application pratique, on trouve de plus en plus souvent, dans la littérature médicale, des indications sur la toxicité des sérums thérapeutiques, surtout en cas d'application itérative. On a décrit un tableau clinique particulier de ces accidents graves et des cas de mort subite ont été signalés à la suite immédiate des injections itératives de sérums thérapeutiques. Comme à l'aube de l'ère sérothérapique ce fut le sérum antidiphtérique qui reçut l'application la plus large, ce fut également dans ce domaine que la crainte de pareils accidents se manifestait avec le plus de rigueur et retardait le traitement curatif et surtout préventif. Les praticiens avaient à choisir entre la diphtérie sans sérum, avec toutes ses conséquences et complications graves (paralysies, toxémie, asphyxie; etc...), et la sérothérapie qui sauvait de la diphtérie, mais provoquait souvent des accidents rapidement mortels dont la cause et le mécanisme restaient obscurs. Pour expliquer ces phénomènes, — et c'était là la seule pathogénie plausible à l'époque — on a incriminé le sérum de cheval lui-même, sans tenir compte de la spécificité du sérum employé.

Nous-même, avons soutenu en 1897, à propos du traitement de la septicémie puerpérale par le sérum anti-septococcique de Marmorek, que le sérum de cheval contient certaines substances pyrétogènes qui déterminent l'élévation thermique et par intermédiaire du système nerveux, provoquent l'éruption, le prurit et toute une série de phénomènes nerveux.

La compréhension de ce phénomène étrange a fait un grand pas en avant quand on a pu établir la spécificité de la cause déterminante de ces accidents sériques : on a pu démontrer, d'une façon purement empirique, qu'ils survenaient seulement dans le cas d'injection itérative d'une même substance albuminoïde : par exemple l'injection itérative de sérum de cheval, de lait et de blanc d'œuf, et que l'injection seconde d'une albumine différente ne produit aucun effet.

Il s'agit donc là d'un phénomène inverse à celui de l'immunisation active : l'incorporation réitérée d'une albumine identique ne préserve pas l'organisme, mais bien au contraire le prédispose à l'affection spécifique et peut même amener la mort.

Un autre fait d'une grande importance pour l'éclaircissement de la pathogénie des accidents sériques, fut la découverte de l'existence d'une période d'incubation de ces accidents, égale en moyenne de 8 à 15 jours. L'injection seconde pratiquée avant le 8^e jour ne détermine aucun accident, ce n'est qu'après cet intervalle minimum qu'elle peut provoquer des accidents graves et même la mort. Ce sont les travaux expérimentaux de Ch. Richet et Portier qui ont établi ces faits primor-

diaux ; à l'encontre de la prophylaxie salubre, ces auteurs leur ont attribué le nom d'anaphylaxie. L'étude clinique de celle-ci date des travaux de V. Pirquet et de Schick qui ont décrit l'ensemble de ce phénomène sous le nom de « maladie sérique ».

Nous ne voulons pas dépasser le cadre de cette introduction en entrant dans le détail de toutes les questions que l'étude de l'anaphylaxie a suscitées non seulement dans le domaine de la bactériologie, mais aussi dans ceux de la physiologie, de l'histologie, de l'embryologie et de la clinique.

On a établi que l'anaphylaxie est spécifique et qu'elle est héréditaire comme telle ; qu'elle peut être déterminée passivement à la manière de l'immunisation passive ; qu'elle peut être réalisée non seulement par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, mais aussi localement, par application de compresses imbibées de sérum et appliquées sur la peau et même par tamponnement vaginal ; de même Rist et Richet ont démontré la possibilité de déterminer l'anaphylaxie par digestion de viande de cheval par exemple ; Makaroff, Arloing et Langeron ont favorisé le phénomène en introduisant préalablement de la bile dans l'estomac d'un animal nourri avec différentes albumines.

Le domaine des phénomènes anaphylactiques s'est notablement élargi depuis le jour où Karasaka a démontré qu'ils peuvent être provoqués également par des albumines végétales et qu'ils ne se distinguent alors en rien de l'anaphylaxie déterminée par les albumines animales.

Kraus fut le premier à signaler que les microbes et les extraits microbiens ont de même des facultés anaphylactisantes, et que la spécificité de cette réaction est si nette qu'elle permet de déterminer le microbe en cause ; ce fait, établi par Kraus, élargi considérablement les horizons de l'étude des mécanismes des maladies infectieuses et peut avoir une importance très grande, tant au point de vue du diagnostic que de la thérapeutique de ces maladies. L'anaphylaxie joue un rôle particulièrement important dans la question du diagnostic et de la thérapeutique biologique de la tuberculose.

Enfin, Bruck a montré le premier qu'un grand nombre de substances médicamenteuses peuvent déterminer activement et passivement des phénomènes anaphylactiques (iodoforme, antipyrine, bromure de sodium, sulfate de quinine). Comment expliquer l'apparition de ces phénomènes sous l'influence de substances non-albumineuses ? Il est possible qu'en pénétrant dans l'économie, elles entrent en réaction avec les cellules pour former des composés albumineux hétérogènes, qui, eux, déterminent l'anaphylaxie typique.

Cet aperçu historique succinct permet déjà d'envisager le rôle énorme qui appartient à l'anaphylaxie en biologie et particulièrement en médecine. Beaucoup de côtés du phénomène décrit par Richet sous le nom d'anaphylaxie, ne nous sont pas encore connus, ce n'est que petit à petit que l'investigation biologique méthodique parvient à dévoiler les mystères de la nature. Cependant on peut affirmer, dès maintenant, que l'anaphylaxie est à la base non seulement de nombreux phénomènes pa-

thologiques, mais explique aussi très probablement toute une série de faits purement physiologiques ; ainsi, nous nous sommes demandé personnellement, si les phénomènes physiologiques et subjectifs observés au cours de la grossesse et plus particulièrement à son début ne sont pas en rapport avec l'anaphylaxie déclanchée par l'union intime des cellules de l'organisme maternel avec l'albumine hétérogène du sperme.

Il est très possible que l'étude ultérieure des détails du mécanisme de l'anaphylaxie permettra soit de modifier d'une façon déterminée, et dans une direction voulue, certains composants de ce phénomène biologique complexe, soit de l'utiliser à des fins thérapeutiques.

*
* *

Avant d'aborder l'exposé de nos recherches personnelles au sujet de l'anaphylaxie dans la pathogénie de certaines infections, nous passerons en revue les principales théories qui ont été proposées pour expliquer le mécanisme de ce phénomène.

Théories de l'Anaphylaxie

Les théories proposées pour interpréter le mécanisme sont très nombreuses et divergentes ; nous allons les passer en revue sommairement.

Charles Richet admet que l'anaphylaxie n'est autre chose qu'une intoxication par une véritable toxine, à laquelle il donne le nom d'apotoxine ; celle-ci prendrait naissance au moment où la substance sensibilisante du sérum injecté entre en union avec l'anticorps formé par injection première de sérum étranger à l'animal, cette réaction étant schématisée par la formule : toxogénine (substance sensibilisante du sérum injecté) + antigène = apotoxine. Les propriétés de celle-ci échappent à la description et Ch. Richet le reconnaît lui-même. Cette théorie a été reprise par des auteurs étrangers, notamment par Friedberger, qui admet également l'existence d'une toxine spécifique, l'anaphylotoxine identique à l'apotoxine de Richet. La genèse de l'anaphylotoxine est, cependant, plus compliquée par l'auteur allemand : de l'union de la sensibilisine ou précipitine avec l'antigène il résulte un précipité qui, lui, entre en réaction avec l'alexine du sang de l'animal pour former l'anaphylotoxine qui déclanche les phénomènes anaphylactiques ;

en somme, cette substance résulte de la réaction de trois corps : précipitine (anticorps), précipitogène (antigène) et sérum frais (alexine) ; et Friedberger a réussi de la reproduire *in vitro*, en mélangeant du sérum de mouton (précipitogène) avec de la précipitine (sérum de lapin anti-mouton) ¹ ; le précipité ainsi obtenu est lavé ; puis on le fait entrer en réaction avec de l'alexine de cobaye ; le mélange est laissé au repos pendant 12 heures, puis centrifugé ; on décante la couche liquide surnageante et on constate qu'elle est très toxique² : injecté à un cobaye neuf elle provoque des accidents anaphylactiques typiques rapidement mortels ; si l'on fait agir sur le premier précipité du sérum de cobaye chauffé à 55°, l'anaphylotoxine ne se forme pas, d'où Friedberger conclut que c'est l'alexine naturelle, fraîche qui est nécessaire pour former l'anaphylotoxine et put écarter du coup l'hypothèse que c'est le précipité résultant de l'union de la précipitine + le précipitogène seul qui agit. L'anaphylotoxine résiste au chauffage à 58° pendant une demi-heure ; elle n'est inactivée qu'à 65° ; elle précipite par l'adjonction d'alcool, mais subit la dessiccation sans perdre aucune de ses propriétés : reprise ensuite par un peu d'eau, elle redevient toxique comme auparavant.

Or, certaines objections ont été formulées à l'encontre de cette théorie : si, au cours de la préparation de l'anaphylotoxine on omet de faire agir l'un des trois éléments qui par leurs réactions lui donnent naissance (anticorps, antigène, alexine), on obtient néanmoins une substance dont l'injection à l'animal produit le même effet que l'injection de l'anaphylotoxine préparée d'après Fried-

berger (Besredka) (109, p. 231-232). D'autre part, l'effet même de l'injection de cette dernière substance peut être négativée par l'injection préalable de peptone dont se rapproche au point de vue physiologique l'anaphylaxine ; or, le vrai choc anaphylactique ne peut être évité par injection de peptone ; un animal vacciné contre l'anaphylotoxinè n'est pas nécessairement en état d'antianaphylaxie : le sérum d'un tel animal neutralise l'anaphylotoxine (Bordet), tandis que le sérum d'un animal vacciné contre le choc anaphylactique ne renferme pas d'anticorps (Besredka, l. c., p. 281). Enfin, l'injection d'anaphylaxine dans le cerveau d'un animal ne détermine pas de phénomènes toxiques. Toutes ces raisons font qu'il n'est pas possible d'assigner aux anaphylotoxines le rôle que leur avait été attribué dans la pathogénie de l'anaphylaxie.

Certains auteurs ont tenté d'aborder le problème de l'anaphylaxie par une autre voie et d'en donner une explication basée sur des constatations anatomiques ; ces recherches, si elles ne donnaient pas le dernier mot de l'énigme, avaient néanmoins l'avantage d'éclairer un côté du problème.

Auer et Lewis ont étudié les poumons des animaux morts par choc anaphylactique, et ont observé la distension, la coloration rose bleuâtre de ces organes, qui ne présentaient pourtant pas d'œdème ; l'occlusion des bronches par tétanie de leur musculature immédiatement consécutive à l'injection d'épreuve déterminerait l'asphyxie qui explique le choc ; celui-ci ne serait donc pas d'origine centrale.

Arthur Coca incrimine la contraction de la couche musculaire des artères comme responsable du choc chez le lapin.

Boughton a décrit des altérations particulières des artérioles du foie, de la rate, des reins et du cœur, nettes surtout chez les animaux sacrifiés immédiatement après l'injection déchainante ; les lésions sont rares dans les grandes artères, les veines et les capillaires ; elles sont particulièrement prononcées au niveau du foie. Richard Weil attribue également au foie un rôle prépondérant dans la production du choc anaphylactique chez le chien, sans admettre l'existence d'anaphylotoxine ou d'un autre poison circulant dans les humeurs de l'animal sensibilisé ; en effet, le sang d'un chien en état de choc anaphylactique transfusé à un animal neuf n'est nullement toxique pour ce dernier. Le fait que la coagulation du sang est altérée chez l'animal anaphylactisé a attiré l'attention de l'auteur sur le foie, et l'expérience suivante lui permit de vérifier le bien fondé de cette hypothèse : on relie la veine cave d'un chien neuf ; le sang sortant du foie de l'animal sensibilisé a le pouvoir d'altérer la coagulabilité du chien neuf, tandis que le sang d'un animal non sensibilisé ne produit pas ce changement. De plus, chez le chien qui succombe au choc anaphylactique souvent on constate une hyperémie notable du foie avec dégénérescence des cellules hépatiques ; cette congestion explique, d'après R. Weil la baisse de la tension artérielle notée déjà par différents autres auteurs au cours des phénomènes anaphylactiques.

D'autres auteurs ont cherché à expliquer l'anaphylaxie

par le développement de substances de l'ordre des ferments. Maurice Nicolle l'attribue à la production d'une lysine, l'antianaphylaxie par contre serait due à la baisse du pouvoir lytique. Pour Vaughan et Wheeler l'injection première est suivie de l'excitation de certaines cellules, ce qui a pour effet d'engendrer un ferment spécifique vis-à-vis de la substance injectée, ferment qui se forme à l'état de zymogène qui va être réactivé lors de l'injection seconde ; la substance albuminoïde injectée subit alors une digestion rapide avec mise en liberté de la toxine, d'où choc anaphylactique. Le même auteur, avec Vaughan jr. et Wright, ont cherché à extraire le ferment des organes du cobaye sensibilisé ; à cet effet, on les triture finement, et on en fait une émulsion dans de l'eau physiologique ; le liquide surnageant est mis en contact avec du blanc d'œuf. Un contact de peu de durée donne un produit non toxique ; par contre, après un contact long, et surtout si les organes appartenaient à un animal en état d'anaphylaxie nette, le produit de digestion se montre toxique pour le cobaye et en détermine la mort rapide au milieu de phénomènes anaphylactiques classiques. Le ferment ainsi mis en cause traverse les bougies Berkefeld ; il est inactivé par le chauffage à 55° pendant 30 minutes, mais se laisse réactiver par addition d'extrait d'organes frais.

Certains auteurs ont invoqué le rôle des précipitines, mais on a constaté qu'il n'y a pas de parallélisme entre le pouvoir précipitant et leur pouvoir anaphylactisant ; aussi, par exemple, le sérum des rats blancs, chez lesquels il est difficile ou même impossible de provoquer

les phénomènes anaphylactiques, contient des précipitines quand on leur injecte du sérum de cheval (Longcope).

Toutes ces théories n'ayant pu donner la clef du problème et d'expliquer tous les phénomènes d'ordre anaphylactique, on a cherché à leur substituer une théorie physique. Doerr admet que la réaction entre l'antigène et l'anticorps entraîne des modifications physiques du sang qui sont à la base de l'anaphylaxie. Le sérum frais de cobaye contiendrait deux substances : l'une toxique et l'autre antagoniste, qui masque la première ; le contact de l'alexine avec des microbes ou des précipités, ses derniers absorbent la substance antagoniste, la substance toxique ainsi libérée et mise en circulation déclanche le choc anaphylactique. Ainsi donc le poison anaphylactique serait fabriqué aux dépens de l'alexine, et non aux dépens de l'antigène comme le pensait Friedberger.

Auguste Lumière attribue l'anaphylaxie à la floculation des humeurs de l'organisme ; les floculats excitent les centres nerveux d'où vaso-dilatation, et dilatation brusque des viscères s'extériorisant par la congestion, l'hypotension, la leucopénie, les syncopes caractéristiques du choc anaphylactique. Si les floculats sont moins abondants et leur production s'effectue progressivement, comme dans les injections subintrantes, l'endothélium vasculaire des capillaires des centres nerveux s'accoutume à l'excitation, d'où état d'antianaphylaxie. Pour désensibiliser il faut, d'après Lumière, « soit éviter la formation des floculats, soit arriver à les dissoudre, soit

enfin empêcher ou atténuer leur action brusque sur l'endothélium vasculaire » (Besredka).

Besredka admet que les phénomènes anaphylactiques sont régis par des modifications physiques du sérum et en particulier par des processus de précipitation et d'absorption des colloïdes. Il n'y a pas de poison anaphylactique pour cet auteur ; le sensibiligène de la substance injectée, rencontrant la sensibilisine du sérum de l'animal produit une réaction intense, mais sans production de substance chimique nouvelle ; le nom de « choc » donné par cet auteur à l'anaphylaxie aiguë exclut, dans son idée, toute notion d'intoxication et souligne le caractère commotionnel du phénomène. Le lieu de la réaction est probablement le système nerveux central ; en effet, l'injection par voie sanguine ou intracérébrale détermine les réactions les plus vives, tandis que la voie sous-cutanée comportant une résorption plus lente, est moins propice à l'étude de l'anaphylaxie.

Le même mécanisme préside à la vaccination anti-anaphylactique : la méthode des injections subintrantes, détermine une série de petits chocs, la réaction ralentie et fragmentée amortie le grand choc, neutralisation lente de la sensibilisine par le sensibiligène, c'est-à-dire désensibilisation progressive dans le cas d'antianaphylaxie, réaction brusque et rapide dans le choc anaphylactique, tel est, pour l'auteur, le mécanisme des phénomènes anaphylactiques, la différence entre les deux aspects de la question réside dans la durée et la rapidité de la réaction. « Représentons-nous un ballon d'acide sulfurique auquel on ajoute de l'eau. Si l'on verse la tota-

lité de l'eau d'un seul coup, il se produit une décharge explosive, une sorte de choc dû au dégagement rapide de la chaleur d'hydratation. Si, au contraire, on verse l'eau par petites portions, progressivement croissantes, on arrive, au prix d'une série de chocs insignifiants, à « désensibiliser » la réaction. On peut ajouter ensuite toute l'eau voulue ; aucun accident n'est plus à craindre ». (Besredka, l. c., p. 266).

Contribution Personnelle

Contrairement aux maladies toxiques, les maladies septiques sont déterminées par des albumines microbiennes ou des dérivés des corps microbiens morts, qui sont introduits dans la circulation générale de l'organisme infecté. Dans le cas où l'infection (ou la maladie) ne s'est pas produite, a eu lieu une digestion totale et un dégagement de l'organisme des albumines microbiennes.

Si cette digestion n'est pas totale, c'est-à-dire s'il n'y a pas de formation d'acides libres, il se produit une agglomération de ces albumines étrangères qui déterminent la sensibilisation de l'organisme. La période de cette sensibilisation graduelle de l'organisme infecté jusqu'au moment de l'apparition des résultats de l'action anaphylactique de l'albumine microbienne correspond à la période d'incubation de la maladie considérée.

Dans la suite, toute nouvelle accumulation de la même albumine étrangère (ou microbienne) provoquera un choc anaphylactique, qui se traduira entre autre par une élévation de la température du corps infecté. Si à ce moment on pouvait arrêter l'affluence de cette albumine microbienne dans le sang, ou, en d'autres termes

si on pouvait arrêter l'infection une fois la période d'incubation écoulée, on serait à même de constater que :

1° L'organisme en question a acquis vis-à-vis de l'infection donnée un certain degré d'immunité et

2° Sa sensibilité anaphylactique a été augmentée, c'est-à-dire, qu'il a été activement anaphylactisé.

La vérification expérimentale de ces hypothèses a été le but de notre présent travail. Le début de l'anaphylaxie chez le lapin étant plus tardif que chez d'autres animaux, nous avons choisi cet animal pour nos expériences. A cause de l'insensibilité des lapins vis-à-vis de la thyphoïde qui, par sa pathogénie, correspond surtout à notre hypothèse faite au début, nous avons dû choisir le mode préparatoire suivant :

Après avoir déterminé chez une série de lapins, non infectés, la flore intestinale normale, nous avons séparé à l'état pur 4 formes de microbes (2 formes de bacilles et 2 formes de cocci) qui sont des hôtes constants de tous les lapins non infectés, une culture de 24 heures nous a servi de point de départ pour la préparation des vaccins (ou de suspensions de corps de microbes morts dans du sérum physiologique). Nous avons fait un mélange de ces vaccins à volumes égaux contenant en tout 8,785 millions de microbes dans 1 cm. c. La numération des microbes dans le vaccin est faite d'après la méthode de Wright.

La vie habituelle des microbes que nous avons trouvés dans l'intestin des lapins peut être comparée à la présence du bacille de la thyphoïde dans l'intestin d'un indi-

vidu sain à condition que les corps microbiens morts (ou l'albumine microbienne) aient subi une digestion totale et que cette albumine étrangère n'arrivé pas dans le sang.

Si on fait cette analogie, alors, inversement, à l'affluence des dérivés de l'albumine microbienne chez l'infecté va correspondre l'introduction, dans la veine de l'oreille du lapin, du vaccin de la flore intestinale d'un lapin.

Les quelques observations suivantes illustrent ce que nous venons d'avancer.

Lapin N° 33^b, poids 1960 gr. T° 39,6

Lapin N° 56^a, poids 2920 gr. T° 39,7

Lapin N° 86, poids 3150 gr. T° 39,3

Injection à 14 h. et demi, dans la veine de l'oreille, 0,2 cc. du vaccin mélange = 1756 millions de microbes.

T° à 17 h. 1/2 : lapin N° 33^b 40,4

lapin N° 56^a 40,7

lapin N° 86, 41,0

Le lendemain, à 10 heures du matin, la température est normale, les lapins ont un bon état général.

L'injection répétée deux jours après provoque, au bout de 1 heure et demi une élévation de la température :

Lapin N° 33^b 40,5

Lapin N° 56^a 40,1

Lapin N° 86, 41,0

Cinq heures après la température est normale. Cette expérience répétée plusieurs fois donne des résultats identiques : élévation de la température au bout de 1 h. et demi, qui dure de 5 à 6 h.

Expériences avec le même vaccin, mais dilué.

Vaccin I — non dilué.

» II — dilué 10 fois.

» III — dilué 100 fois.

10 h. du matin :

injection du vaccin I au lapin 33^b (T° 39,5)

» II au lapin 56^a (T° 38,7)

» III au lapin 86 (T° 39,5)

A midi : lapin 33^b T° 40,5

lapin 56^a T° 40,1

lapin 86 T° 39,5

L'injection du même vaccin est répétée.

A 14 h. : lapin 33^b T° 40,1

lapin 56^a T° 40,0

lapin 86 T° 39,9

Température des lapins à 16 heures :

33^b 39,5

36^a 40,0

86 40,0

A 18 heures, nouvelle injection du même vaccin, aux mêmes lapins, dont la température est alors :

33 ^b	40,5
56 ^a	39,8
86	40,0

Le lendemain, à 10 h., la température des lapins est :

33 ^b	38,3
56 ^a	38,4
86	38,2

En 24 heures la température augmente un peu et devient normale pour les lapins :

33 ^b	39,5
56 ^a	39,3
86	39,4

Ces expériences nous montrent que 1 h. et demi après l'injection de 0,2 cmc. d'un vaccin, provenant des microbes qui se trouvent habituellement dans l'intestin de lapins, il se produit une réaction qui se traduit par une élévation de la température du lapin. Il faut remarquer que l'injection du vaccin non dilué provoque une élévation unique de la température, qui baisse très rapidement, tandis que l'injection du vaccin dilué 10 fois provoque une élévation de la température plus durable et celle d'un vaccin dilué 100 fois — une lente ascension de la température qui se maintient encore plus longtemps que dans le cas précédent. Ainsi le vaccin des cultures de la flore intestinale microbienne du lapin introduit dans le sang d'un lapin provoque un déséquilibre de la température. Si on reste dans la voie de

la même analogie, il faudrait que des injections systématiques dans le sang de petites quantités du vaccin dans les intervalles de temps déterminés maintiennent la température à une certaine hauteur, ce qui équivaut à la manifestation de la maladie dans le cas d'une intoxication infectieuse. Les expériences sur l'injection dans la veine de l'oreille d'un lapin de ces quantités fractionnaires de vaccin toutes les 2 ou 3 heures montrent précisément et confirment entièrement l'hypothèse énoncée au début, disant que l'injection systématique dans le sang du lapin maintient la température de son corps élevée ; il faut remarquer qu'un résultat et une élévation de la température plus durables sont obtenus dans le cas d'injection de vaccin dilué, c'est-à-dire de petites quantités d'albumine microbienne.

Voghan, Wheeler et Gidley, en étudiant la pathogénie de la fièvre typhoïde comme la maladie la plus apte à l'étude du mécanisme du développement de l'infection, ont énoncé l'hypothèse, suivant laquelle la période d'incubation latente représente pour l'organisme une période de sensibilisation sous l'influence d'albumines microbiennes, c'est-à-dire étrangères, qui affluent dans le sang. S'il n'en était pas ainsi et si la manifestation de la maladie ne dépendait que de la multiplication du microbe spécifique entré dans l'organisme, alors un individu serait atteint plus vite qu'un autre, suivant la multiplication plus ou moins rapide de ce microbe et la maladie n'aurait pas une évolution cyclique de la maladie. En fait, cela n'a pas lieu et chaque infection est précédée d'une période régulière d'à peu près 10 jours chez tous les individus.

La période nécessaire pour que le processus de sensibilisation s'accomplisse varie avec la maladie ; par conséquent, la période d'incubation dans le cas de maladies ou la transformation d'albumines microbiennes, c'est-à-dire étrangères en amino-acides, n'est pas complète, varie aussi. Si cette supposition est exacte, c'est-à-dire si l'incubation et l'expression clinique de l'infection ne résultent pas de l'activité des microbes envahissant l'organisme, mais sont déterminées simplement par l'introduction dans le sang d'une albumine étrangère et de la sensibilisation de l'organisme infecté, l'injection de toute autre albumine étrangère incapable de se multiplier dans un organisme sain, doit donner un tableau analogue au point de vue symptomatique à l'infection elle-même. Pour vérifier cette hypothèse nous avons fait une série d'expériences sur des lapins en leur injectant dans la veine de l'oreille des quantités différentes de lait à des intervalles de temps variables.

Lapin 86	T° 39,6
Lapin 56 ^a	T° 39,4
Lapin 33 ^b	T° 38,9
Lapin 72 ^b	T° 39,2 (lapin neuf)

Injection à 11 h. du matin du lait pasteurisé dans la veine d'oreille :

Lapin 86	1 goutte
Lapin 33 ^b	2 gouttes
Lapin 56 ^a	3 gouttes
Lapin 72 ^b	1 goutte

A midi la température est de :

86	40,2
56 ^a	40,0
33 ^b	39,7
72 ^b	39,5

A 17 h. elle est de :

36	39,0
56 ^a	39,0
33 ^b	38,4
72 ^b	38,9

Le lendemain le lapin 56^a qui avait reçu 3 gouttes du lait stérilisé est malade, T° 40,0, parésie des membres postérieurs, la tête est déviée sur le côté, l'animal tourne souvent autour de l'axe longitudinal de son corps, dyspnée, anorexie ; 48 h. plus tard le lapin meurt. L'autopsie du lapin mort ne montre rien d'extraordinaire.

A 11 h. on injecte aux lapins :

86	T° 39,3	} 0,2 cc. du lait cru
33 ^b	T° 39,1	
72 ^b	T° 39,2	

T° chez ces lapins à midi est de :

86	40,3
33 ^b	40,0
72 ^b	40,6

Expériences avec le lait bouilli en quantités variables :

A 10 h. du matin :

Lapin	86	T° 39	0,5 cc.
Lapin (neuf)	48 ^b	T° 38,9	0,5 cc.
Lapin	33 ^b	T° 39,0	0,1 cc.
Lapin (neuf)	83 ^b	T° 38,8	0,1 cc.
Lapin (neuf)	76 ^b	T° 39,1	2 cc.
Lapin (neuf)	49 ^b	T° 39,0	2 cc.

A 11 h. du matin :

86	T° 40,5	0,5 cc.
48 ^b	T° 39,9	0,5 cc.
33 ^b	T° 39,0	0,1 cc.
83 ^b	T° 38,8	0,1 cc.
76 ^b	T° 40,3	2 cc.
49 ^b	T° 39,6	2 cc.

A 14 h. :

86	T° 40,2	0,5 cc.
48 ^b	T° 39,0	0,5 cc.
33 ^b	T° 39,0	0,1 cc.
33 ^b	T° 38,2	0,1 cc.
76 ^b	T° 39,5	2 cc.
49 ^b	T° 39,3	2 cc.

A 16 h. :

86	T° 39,9	0,5 cc.
48 ^b	T° 39,3	0,5 cc.
33 ^b	T° 39,0	0,1 cc.
83 ^b	T° 39,1	0,1 cc.
76 ^b	T° 39,3	2 cc.
49 ^b	T° 39,0	2 cc.

A 17 h. :

86	T°	40,8
48 ^b	T°	39,4
33 ^b	T°	39,0
83 ^b	T°	39,4
76 ^b	T°	40,3
49 ^b	T°	40,0

Deuxième série d'expériences :

A 10 h. du matin :

	86	T°	39,9	0,1 cc. du lait bouilli
Lapin neuf	71 ^b	T°	39,8	0,1 cc.
	33 ^b	T°	39,3	0,5 cc.
Lapin neuf	73 ^b	T°	39,5	0,5 cc.
	76 ^b	T°	39,3	2 cc.
Lapin neuf	74 ^b	T°	39,6	2 cc.

A 11 h. et demie :

86	T°	40,6	0,1 cc.
71 ^b	T°	40,4	0,1 cc.
33 ^b	T°	39,8	0,5 cc.
73 ^b	T°	40,5	0,5 cc.
76 ^b	T°	40,4	2 cc.
74 ^b	T°	40,2	2 cc.

A 15 h. :

86	T°	39,4	0,1 cc.
71 ^b	T°	40,7	0,1 cc.
33 ^b	T°	39,3	0,5 cc.
73 ^b	T°	40,7	0,5 cc.
76 ^b	T°	40,3	2 cc.
74 ^b	T°	40,5	2 cc.

A 17 h. :

86	T° 39,5	0,1 cc.
71 ^b	T° 39,4	0,1 cc.
33 ^b	T° 40,3	0,5 cc.
73 ^b	T° 41,0	0,5 cc.
76 ^b	T° 40,0	2 cc.
74 ^b	T° 39,9	2 cc.

A 18 h. :

86	T° 40,0
71 ^b	T° 40,5
33 ^b	T° 39,5
73 ^b	T° 39,7
76 ^b	T° 40,6
74 ^b	T° 40,0

Le maximum de la température après les injections est atteint 1 heure et demi après l'injection.

Comme on voit toutes ces expériences ont été faites soit sur les lapins déjà sensibilisés par des injections de différentes quantités du vaccin obtenu à partir des microbes intestinaux des lapins et à des concentrations variables, soit sur des lapins neufs.

La quantité de lait introduite dans la veine de l'oreille variait de 1 goutte à 2 cc. Que ce fut du lait cru, bouilli ou pasteurisé le résultat demeurerait le même. Au début, nous faisons les injections une fois par jour et répétions quelques jours après, ou bien nous les pratiquions systématiquement toutes les 1 h. 1/2, 2 et 3 heures. Dans tous les cas le caractère de la réaction restait le même.

me : 1 h. 1/2 après l'injection du lait dans la veine de l'oreille la température chez le lapin montait. Les injections systématiques de lait toutes les 1 h. 1/2, 2 et 3 h. maintenaient la température du corps élevée chez les lapins sensibilisés, aussi bien que chez les lapins neufs. Nous devons remarquer que l'optimum de la quantité de lait en ce qui concerne la rapidité et le degré de l'élévation de la température était de 0 cc. 5.

Ainsi là où le processus rendant les albumines inoffensives ou bien actionnant leur digestion dans les cas des infections de nature microbienne est arrêté et la transformation de ces albumines en amino-acides pouvant être éliminées hors de l'organisme ne se fait pas, après une période d'incubation ou de sensibilisation plus ou moins exactement déterminée, un choc anaphylactique a lieu dont la première manifestation est la fièvre suivie de symptômes cliniquement spécifiques. Mais là où les albumines étrangères introduites dans l'organisme subissent des transformations régulières, où l'équilibre dans ce sens n'est pas détruit, la maladie s'arrête après la période d'incubation et se termine par l'immunité.

Résumé Thérapeutique

Quelles sont les conclusions que l'on peut tirer du présent travail ?

La constatation princeps de Magendie de l'hypersensibilité, renouvelée par une foule d'expériences et d'observations cliniques a abouti à l'édification de la notion de l'anaphylaxie due à Ch. Richet. L'anaphylaxie est un état de l'organisme dans lequel l'introduction dans le sang d'un animal ou d'un homme d'une albumine hétérogène augmente sa sensibilité vis-à-vis de cette albumine à un tel point que l'incorporation itérative de cette dernière provoque l'apparition de symptômes très graves et même parfois mortels ; ils sont précédés toujours, quelle que soit leur gravité et leur durée, d'une période de « préparation » de l'organisme, c'est-à-dire d'une période d'incubation de 8 à 12 ou à 14 jours en général ; il ne faut pas croire, cependant, que ces délais passés, l'individu est assuré de ne pas présenter d'accidents anaphylactiques plus ou moins graves : ces derniers ne peuvent pas apparaître plus tôt que 8 à 14 jours, mais peuvent se produire plus tard au bout d'un nombre quelconque de jours, de mois et même d'années.

L'organisme est susceptible d'être immunisé contre l'anaphylaxie et peut être mis en état d'antianaphylaxie vis-à-vis d'une albumine hétérogène donnée. L'anti-anaphylaxie est aussi rigoureusement spécifique que l'anaphylaxie.

L'anaphylaxie peut être non seulement active, c'est-à-dire déterminée par l'introduction itérative d'une albumine hétérogène, mais aussi passive et provoquée alors par l'introduction dans l'organisme d'un animal neuf du sang d'un animal anaphylactisé.

La voie d'introduction des albumines hétérogènes ne joue aucun rôle dans le déterminisme de l'anaphylaxie : que ce soit la voie sous-cutanée, intraveineuse, cutanée ou digestive, ce phénomène ne change pas sauf en ce qui concerne la rapidité d'apparition des accidents après l'injection déclanchante.

Les mêmes faits s'observent après l'introduction dans l'organisme dûment sensibilisé d'albumines microbiennes ou même de certaines substances non albumineuses.

De toutes les théories qui ont été proposées pour expliquer ce vaste syndrome clinique, la plus satisfaisante à l'heure actuelle est celle de Besredka qui a l'avantage d'être la moins compliquée et d'expliquer toute une série de faits. A l'opposé de certains autres auteurs, Besredka croit que la toxine anaphylactique n'existe pas et que l'anaphylaxie elle-même est due à des phénomènes d'ordre physique plutôt que clinique. La substance que l'on introduit dans l'organisme est appelée par cet auteur « sensibiligène », et celle qui se forme dans l'organisme même « sensibilisine ». L'anaphylaxie est le ré-

sultat de la rencontre du sensibiligène introduit de nouveau dans l'économie et de la sensibilisine qui s'y est développée après la première introduction. L'équilibre des phénomènes vitaux de la cellule est rompu, d'où commotion qui se traduit non pas par une intoxication, mais par un « choc » qui s'accompagne toujours des mêmes symptômes. Le phénomène caractéristique de l'anaphylaxie n'est pas la formation de quelque toxine, mais la « rapidité » de l'apparition du choc.

Les phénomènes d'antianaphylaxie où l'immunisation antianaphylactique sont régis par le même mécanisme, mais, ici, l'emploi de doses minimales ralentit le choc qui s'atténue et s'affaiblit progressivement à chaque injection et finalement aboutit à l'immunisation de l'organisme vis-à-vis du grand choc, c'est-à-dire vis-à-vis d'une grande dose de la substance anaphylactisante. En d'autres termes, l'organisme est désensibilisé.

Dans les cas où la destruction de l'albumine introduite expérimentalement ou spontanément dans l'organisme n'a pas lieu, il se fait une accumulation de cette albumine, d'où sensibilisation de l'organisme ; si la même albumine est incorporée à l'organisme, il se produit le grand choc anaphylactique.

La période de cette sensibilisation progressive par des doses infimes correspond à la période d'incubation.

Nos expériences personnelles comportaient l'injection dans les veines de l'oreille du lapin de vaccins microbiens, c'est-à-dire des albumines microbiennes et de lait sous différentes formes et dans des conditions diverses (petites ou fortes doses, injections périodiques à des in-

tervalles réguliers, ou sporadiques) ; il résulte de ces expériences que l'injection préalable des albumines aux lapins, arrête le processus de digestion de ces albumines et provoque la sensibilisation de l'animal. Les injections ultérieures donnent un effet plus brusque qui se manifeste par l'élévation de la température.

Là où l'arrivée des albumines se fait à des intervalles pas plus rapprochés que 2 ou 3 heures, la température reste élevée pendant toute la période d'injection, ce qui correspond à l'incubation de l'infection.

Que ce soit l'albumine ordinaire (lait) ou l'albumine microbienne (vaccin) que l'on injecte, le phénomène reste le même ; en tout cas ce n'était jamais une substance susceptible de se multiplier.

Si nous voulons appliquer ces expériences à la clinique, nous pouvons conclure que quand l'organisme est atteint d'une affection septique, l'apport continuuel de petites quantités d'albumine microbienne dans le sang sensibilise progressivement l'individu. Si cet apport périodique se fait avec une certaine fréquence, il entretient la sensibilisation et aboutit, au bout d'une période d'incubation déterminée, à l'infection se manifestant par des symptômes spécifiques.

Au cas où les doses d'albumines microbiennes sont très petites et les intervalles des apports périodiques plus espacés, l'incubation se termine par la guérison ou par l'immunité.

Ces constatations expliquent les bases théoriques de l'application thérapeutique de toute une série de substan-

ces qui agissent par production d'un choc anaphylactique.

Au point de vue pratique, la tuberculose offre un terrain particulièrement propice à l'application thérapeutique du choc anaphylactique : la simple régularisation des mouvements physiques suffit à produire l'auto-immunité qui a, à sa base, une série de courts chocs anaphylactiques.

Il est également possible que toute une série de processus physiologiques s'expliquent par le même phénomène ; personnellement, nous croyons que certains signes physiologiques et pathologiques de la grossesse sont du même ordre. Cette opinion est d'autant plus vraisemblable que le système nerveux joue un rôle prédominant, à la fois dans la production de ces symptômes et dans l'anaphylaxie.

Conclusions

Notre travail se divise en trois parties :

Dans la *première* nous avons esquissé un aperçu historique succinct du développement de la notion de l'anaphylaxie. Les accidents graves et parfois mortels de la sérothérapie ont attiré l'attention des chercheurs sur ce phénomène et les observations cliniques et expérimentales ont permis d'une part d'édifier une série de théories de l'anaphylaxie et d'autre part d'élaborer différentes méthodes d'immunisation contre l'anaphylaxie et de dépense de l'organisme contre les suites de ce phénomène.

Dans une *deuxième* partie nous avons passé en revue quelques-unes des théories fondamentales de l'anaphylaxie, dont celle du Professeur A. Besredka est la mieux fondée et la plus logique.

Dans une *troisième* partie nous décrivons nos expériences personnelles sur des lapins, exécutées au laboratoire du Professeur Danysz, de l'Institut Pasteur. Ces expériences nous ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

Si, au cours des maladies infectieuses microbiennes, les albumines hétérogènes ne sont pas rendues inoffensives par digestion et si leur clivage n'aboutit pas à la formation d'amino-acides directement excrétables, on voit apparaître, après une période d'incubation ou de sensibilisation plus ou moins rigoureusement déterminée, un choc anaphylactique dont la première manifestation est le frisson et qui s'extériorise par la suite par le cortège habituel des symptômes spécifiques. Par contre, si le clivage des albumines hétérogènes se poursuit normalement, et si par conséquent, cet équilibre n'est pas rompu, l'évolution s'arrête à la période d'incubation et aboutit à l'immunité.

Vu, le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu, le Président,

BRINDEAU.

*Vu, et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,*

CHARLETY.

Bibliographie

1. WEINSTEIN. — Ann. de gynéc. et d'Obstétr., 1897.
2. RICHET. — L'Anaphylaxie. Edit. Alcan.
3. ARTHUS. — C. R. Soc. Biol., t. LV.
4. OTTO. — Das Th. Swithsche Phenomen der Serumüberempfindlichkeit. — Berlin, 1906.
5. A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. — Bull. Hygien. Laborat. Washington, n° 29, 1906.
6. BESREDKA. — De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. — Ann. de l'Inst. Pasteur, 1907.
7. BESREDKA (et STEINHANDT). — Du mécanisme de l'antianaphylaxie. Ibid., 1907.
8. WEINSTEIN. — La maladie sérique. — Journ. d'Hygiène et de Médec. pratique (en russe), 1907.
9. BESREDKA. — An. de l'Inst. Pasteur, 1910.
10. PIERRET et GERNEZ. — C. R. Soc. Biol., t. XCII.
11. GOLOVANOFF. — C. R. Soc. Biol., t. XCIV.
12. MAKAROFF. — Soc. Biol., t. LXXXVII.
13. ARLOING et LANGERON. — C. R. Soc. Biol., t. LXXIX.
14. ARLOING. — Ibid., t. XCIII.
15. ROSENAU et ANDERSON. — Journ. of medec. research., t. XIX, 1908.
16. DOERR et RUSS. — Zetschr. f. Immunitätsf., t. I, 1909.
17. KRAUS et VOLK. — Ibid., 1909.
18. ARTHUS. — Arch. Internat. Pathol., t. VII, 1909.
19. GAY et ADLER. — Journ. of med. resarch., t. XIII, 1908.
20. MAIGNON. — C. R. Soc. Biol., t. XCVI.
21. BESREDKA. — Ann. de l'Inst. Pasteur, t. XXIII, 1909.

22. ROSENAU et ANDERSON. — Bull. Laborat. Hygienic, Waschington, n° 36.
23. BESREDKA. — Ann. de l'Inst. Pasteur, t. XXV, 1911.
24. CH. RICHET. — C. R. Soc. Biol., t. LXVI, 1909.
25. DOERR. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. III, 1909.
26. KRAUS et AMIRADZIBI. — Ibid., t. IV, 1910.
27. DOPFER. — C. R. Soc. Biol., t. LXII, 1910.
28. DUJARDIN-BAUMETZ, Ibid.
29. BRIOT. — Ibid.
30. NICOLLE et POZERSKY. — C. R. Soc. Biol., t. LXVIII, 1910.
31. BRUCK. — Berlin. Klin. Wochenschr., 1910.
32. RICHARD et LEPINE. — C. R. Soc. Biol., t. XCIX.
33. OPIE. — Journ. of Immunol., t. LX, 1924.
34. BESREDKA. — Ann. de l'Inst. Pasteur, t. XXIII, 1909.
35. SUAREZ et SCHAEFFER. — C. R. Soc. Biol., t. XCVIII.
36. ARLOING et LANGERON. — C. R. Soc. Biol., 1922.
37. FRIEDE et EBERT. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. XLIX, 1926.
38. JULIA et PARKER. — Journ. of med. research., t. XLIX, 1924.
39. SPAIN et GROVE. — Journ. of Immunol., t. X, 1925.
40. FRIEDLI. — Zeitschr. f. Hyg., t. CIV.
41. HEYMANS et DALSACE. — C. R. Soc. Biol., t. XCVII.
42. MANWARING et MARINO. — Journ. of Immunol., t. XIII, 1927.
43. BEATH et BRIDE. — Journ. of Americ. Assoc., t. LXXX, 1923.
44. MARTIN et CROIZAT. — C. R. Soc. Biol., t. XCVI.
45. C. R. Acad. Sciences, t. CLXVIII, 1919.
46. ZUNZ. — C. R. Soc. Biol., t. XCIII.
47. FLEISCHER et MAYER. — Journ. of Immunol., t. IX, 1924.
48. BESREDKA. — Bull. Inst. Pasteur, t. XXIV.
49. KLECKI et PELEZAR. — C. R. Soc. Biol., t. XCII.
50. KRITCHEVSKY. — Centralbl. f. Bacter., t. XCII.
51. RANZI. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. II.
52. OKHUBO. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. VI.
53. MINET et BRUYANT. — C. R. Soc. Biol., t. LXXI.
54. ROEMER et GEBB. — Arch. f. Augenheilk., 1910.
55. MORAX et BOLLAK. — Ann. Inst. Past., 1914.
56. MINET et LECLERCQ. — C. R. Soc. Biol., t. LXX.
57. SMITH et MUSSELMAN. — Journ. of Immunol., t. XII, 1926.
58. KARASOVA. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. V.

59. CESA-BIANCHI et VALLARDI. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. XV.
60. ULRICH. — Journ. of Immunol., t. III, 1918.
61. CICULESCU. — Mavromati. — C. R. Soc. Biol., t. XCVII.
62. DELANOË. — C. R. Soc. Biol., t. LXVI.
63. HALOBUTH. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. III.
64. KRAUS. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. IV.
65. STUDZINSKI. — C. R. Soc. Biol., t. LXX.
66. NEFEDOFF. — C. R. Soc. Biol., t. LXXXIV.
67. BAIL. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. IV.
68. JOSEPH. — Ibidem.
69. BRIYANI. — C. R. Soc. Biol., t. LXX.
70. CRUVEILHIER. — C. R. Soc. Biol., t. LXXI.
71. MANOÏLOFF. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. IX.
72. BIBERSTEIN. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. XLIII.
73. SIMONIN et FERNIER. — C. R. Soc. Biol., t. XCH.
74. MEYER. — Zeitschr. f. Hyg., t. CXL.
75. GRINLEE. — C. R. Soc. Biol., t. LXXII.
76. BESREDKA et LISOVSKY. — C. R. Soc. Biol., t. LXVIII.
77. BESREDKA. — Ann. de l'Inst. Pasteur, t. XXIII.
78. BESREDKA. — Bull. Inst. Pasteur, 1908.
79. UHLENHUTH. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. IV, 1910.
80. BESCHE. — Berlin Klin. Wochenschr., 1918.
81. STERN. — Klin. Wochenschr., 1927.
82. DEMAY. — Thèse de Lyon, 1919.
83. LUBLINER. — Deutsche Mediz. Wochenschr., 1916.
84. FRIEDBERGER. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. IV, Origin.
85. DOER et RUSS. — Zeitschr. f. Immunitätsf. orig., t. III.
86. — Centralbl. f. Bacteriol. Origin., t. LIX.
87. Zeitschr. f. Immunitätsf. Origin., t. V.
88. FRIEDBERGER et GOLDSCHMIDT. — Zeitschr. f. Immunitätsf., Origin., t. IX.
89. SETZ. — Zeitschr. f. Immunitätsf. Origin., t. XI.
90. DOLD. — Das Bacterien. — Anaphyloxin und seine Bedeutung für die Infection. Jena, 1912.
91. BORDET. — C. R. Soc. Biol., t. LXXXIV.
92. — Bull. Acad. Royale Méd. Belgique, 1919.
93. KRÄUS et BIEDL. — Zeitsch. f. Immunitätsf. Origin., t. III.
94. NOVY et KRUIF. — Journ. of infect. diseases, t. XX, 1917.

95. BESREDKA. — Ann. Inst. Pasteur, t. XXXIV.
96. AUER et LAWIS. — Journ. of experim. medic., t. XII.
97. ARTHUR COCA. — Journ. of Immunol., t. IV, 1919.
98. MAURICE NICOLLE. — Ann. Inst. Pasteur, t. XXII.
99. VAUGHAN et WHEELER. — Journ. of infect disease, 1907.
100. VAUGHAN. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. XI.
101. LONGCOPE. — Journ. of experim. medic., t. XXXVI.
102. DOERR. — Wiener Klin. Wochenschr., 1912.
103. R. WEILL. — Journ. of Immunol., 1917.
104. LUMIÈRE. — Rôle des colloïdes chez les êtres vivants, 1921.
105. — Problème de l'anaphylaxie, 1924.
106. BORDET. — C. R. Acad. Sciences, t. CLXXVIII.
107. BOQUET. — C. R. Soc. Biol., t. LXXXII, 1924.
108. BESREDKA. — Anaphylaxie et Antianaphylaxie.
109. — Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation, 1930.

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette

